

ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y EL CARCINOMA DE LARINGE EN ADULTOS DE 35-75 AÑOS DE EDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER ROSA EMILIA SÁNCHEZ PÉREZ DE TAVAREZ (INCART), EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - ENERO 2019, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA

Association between human papillomavirus infection and laryngeal carcinoma in adults between 35 and 75 years of age at the Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavarez National Cancer Institute (INCART), in the period August 2012 - January 2019, Santo Domingo, Dominican Republic

Nathalie Geraldine Freitas González

Recibido: 6 de mayo, 2022 • Aprobado: 2 de septiembre, 2022

Cómo citar: Freitas González NG. Asociación entre la infección por virus del papiloma humano y el carcinoma de laringe en adultos de 35-75 años de edad en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavarez (INCART), en el período agosto 2012 - enero 2019, Santo Domingo, República Dominicana. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023]; 7(1):47-54. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2772>

Resumen

Introducción: el carcinoma de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar. Ocupan el sexto lugar mundial entre las neoplasias de todas las localizaciones, y el sitio afectado con mayor frecuencia es la cavidad oral. Ahora se reconoce el rol del virus del papiloma humano como factor independiente en el desarrollo de estas neoplasias. En los últimos 15 años se ha observado un incremento en la incidencia de carcinoma de células escamosas inducido por virus del papiloma humano (VPH).

Materiales y métodos: este es un estudio observacional de tipo descriptivo transversal. Se realizó un análisis documental de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Resultados: en este estudio fue encontrada una prevalencia del 14 % del VPH en cánceres laríngeos. El tipo 16 del VPH

Abstract

Introduction: Head and neck carcinoma comprises a group of neoplasms with similar anatomical origins. They occupy the sixth place in the world among the neoplasias of all the locations, and the most affected site is the oral cavity. The role of the Human Papillomavirus as an independent factor in the development of these neoplasms is now recognized. In the last 15 years, an increase in the incidence of squamous cell carcinoma induced by Human Papillomavirus (HPV) has been observed.

Methods: This is an observational study of transversal descriptive type. A documental analysis of the clinical files of the patients that meet the inclusion criteria was performed.

Results: in this study, a 14 % prevalence of HPV in laryngeal cancers was found. Type 16 HPV was the only one

^a ORCID: 0000-0001-6117-239X, Correo-e: nathaliefreites@gmail.com



fue el único identificado y descrito entre los expedientes clínicos de este estudio y, este último, con una prevalencia de un 20 %.

Discusión: el VPH puede estar involucrado en el desarrollo de algunos cánceres de laringe y su rol puede ser más predominante en hombres mayores de 50 años.

Palabras clave: cáncer de laringe; virus de papiloma humano; cáncer de cabeza y cuello; carcinoma de células escamosas; adenocarcinoma.

Introducción

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello constituye la sexta causa más frecuente de malignidad en esta área anatómica a nivel mundial; de estos, el carcinoma de laringe constituye el 4.5 % de la totalidad de los carcinomas y 28 % de las malignidades del tracto aerodigestivo superior, solo superado por el carcinoma de cavidad oral¹.

La laringe puede albergar diferentes histologías de tumores malignos primarios, pero el más común es el carcinoma epidermoide, que comprende aproximadamente el 90 % de los casos; de hecho, la laringe es el segundo sitio primario para el desarrollo de carcinomas epiteliales en la región de la cabeza y el cuello².

Las estimaciones del 2018 de la Sociedad Americana del Cáncer, para el cáncer de laringe en los Estados Unidos, fue de aproximadamente 13,150 nuevos casos, siendo más prevalente en hombres que en mujeres, y alrededor de 3,710 personas morirían a causa de este. El cáncer de laringe tiene una alta mortalidad en etapas avanzadas, pero si es diagnosticado en estadios tempranos es potencialmente curable. Su incidencia está estrechamente asociada al consumo de cigarrillo y alcohol, y, en los últimos años, se ha demostrado un fuerte vínculo con el virus del papiloma humano (VPH). También se han hecho conexiones con el reflujo gastroesofágico y con exposición ocupacional a polvo de madera y asbesto^{3,4}.

identified and described in the clinical files of this study and the latter with a prevalence of 20 %

Discussion: HPV may be involved in the development of some laryngeal cancers and its role may be more predominant in men older than 50 years.

Keywords: laryngeal cancer; human papillomavirus; head and neck cancer; squamous cell carcinoma; adenocarcinoma.

El virus del papiloma se ha vinculado en la etiología de diversas formas de tumores epiteliales humanos: cervical, vulvar, anal y de pene. En las últimas décadas se ha demostrado el enlace existente entre el cáncer de cabeza/cuello y el VPH, especialmente en pacientes jóvenes sin antecedentes de uso de tabaco. Giuliano et al. presentan evidencia de que la presencia del virus en tumores en la cavidad oral está asociada a las conductas sexuales de los individuos⁵.

De acuerdo con revisiones sistemáticas realizadas por Kreimer et al., basadas en estudios en 26 países del mundo, la prevalencia de VPH en el proceso de lesiones malignas del tracto aerodigestivo superior en orofaringe es 35.6 %, 23.5 % en la cavidad oral y 24 % en la laringe. En todo el mundo, la prevalencia de cáncer de cabeza y cuello producido por VPH de alto riesgo como VPH16 es de, aproximadamente, 30.9 % en orofaringe, 16 % en cavidad oral y 16.6 % en laringe. Según los informes, los genotipos de VPH de bajo riesgo 31, 45, 6 y 11 inducen a la formación de lesiones precancerosas⁶.

Materiales, herramientas y métodos

Métodos y técnicas de investigación

El estudio fue realizado entre enero del 2019 y mayo 2019, en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavarez (INCART). Se

realizó un análisis documental de los expedientes clínicos de pacientes adultos de ambos sexos, entre las edades de 35 a 75 años al momento de diagnóstico del cáncer de laringe. Este es un estudio observacional de tipo descriptivo transversal correlacional.

Instrumento de recolección de datos

En este estudio se utilizó un formulario, cumplimentado por el investigador a partir del análisis de los expedientes clínicos de los pacientes. El formulario estuvo constituido por 10 preguntas cerradas. El instrumento utilizado tiene como encabezado el título del trabajo realizado, seguido de preguntas que indagan sobre aspectos sociodemográficos del sujeto de estudio y continúa con preguntas sobre las variables de interés.

Muestra

Técnica de muestreo no probabilístico por conveniencia n=37, a partir de una población de 40 pacientes, un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 5 %.

Procedimientos para procesamiento y análisis de datos

A partir de los datos obtenidos de los sujetos de la muestra, se realizaron cálculos para obtener porcentajes con relación a las variables nominales categóricas y tendencias de medida central de las variables cuantitativas numéricas observadas. Los datos recopilados del estudio fueron tabulados en el programa Microsoft Access.

Resultados

Se incluyeron en este estudio un total de 37 pacientes con carcinoma de laringe. Con respecto a las características sociodemográficas, el sexo masculino fue el más afectado, con un 80 % (véase Tabla 1). La edad media de los pacientes con cáncer de laringe fue de 62.4 años, siendo el grupo más afectado el grupo etario mayor a los 65 años, que representa un 51 % de la muestra (véase Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas

Característica	Frecuencia absoluta (n:37)	Frecuencia relativa (f1)	Porcentaje (%)
Sexo			
Masculino	29	0.8	80
Femenino	8	0.2	20
	37	1	100
Grupo Etario			
35-44	3	0.08	8
45-54	5	0.14	14
55-64	10	0.27	27
65-75	19	0.51	51
	37	1	100
Escolaridad			
Analfabetismo	3	0.08	8
Preescolar	1	0.03	3
Primaria	26	0.7	70
Secundaria	5	0.14	14
Universitaria	2	0.05	5
	37	1	100

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Diagnóstico Histopatológico

Diagnóstico histopatológico	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje	Edad promedio
Carcinoma epidermoide	35	0.95	95%	62
Carcinoma adenoescamoso	1	0.025	2.5%	60
Adenocarcinoma	1	0.025	2.5%	51
	37	1	100%	

Fuente: elaboración propia.

La tabla 3, muestra las porciones laríngeas afectadas por el tumor, siendo la glotis la región anatómica con mayor prevalencia, seguida por la supraglotis.

Tabla 3. Porción de laringe afectada

Porción de laringe afectada	Frecuencia absoluta (f)	Frecuencia relativa (f1)	Porcentaje	Paciente con VPH + en cavidad oral (f) n:5	Porcentaje
Glottis	27	0.73	73%	3	60%
Supraglotis	8	0.22	22%	2	40%
Glottis + Supraglotis	2	0.05	5%	0	0
Subglottis	0	0	0%	0	0
	37	1	100%	5	100%

Fuente: elaboración propia.

Con respecto al tipo histológico, se encontró que el carcinoma epidermoide fue el predominante en un 95 % de los casos y el 5 % restante le correspondían a carcinoma adenoescamoso y al adenocarcinoma (véase Tabla 4). Se demostró que los pacientes con mayor incidencia del cáncer de laringe tienen solo una educación primaria (70 %).

Se encontró que los pacientes estudiados presentaban antecedentes de otros factores de riesgo, asociados con

el tabaquismo en un 84 % y un 46 % tenía antecedentes de etilismo crónico. De los 37 pacientes incluidos en este estudio, 14 % mostró antecedentes de infección por VPH en cavidad oral, de los cuales solo el 20 % de estos pacientes tenía el genotipo del virus identificado en su expediente clínico (véase Tabla 4). El genotipo de VPH encontrado en dichos pacientes fue el 16, una cepa de VPH de alto riesgo.

Tabla 4. Factores de riesgo

Factores de riesgo	Frecuencia absoluta [n:37]	Frecuencia relativa (f1)	Porcentaje (%)
VPH + en cavidad oral			
Sí	5	0.14	14%
No	0	0	0%
No examinado en biopsia	32	0.86	86%
Tabaquismo			
Sí	31	0.84	84%
No	6	0.16	16%
Alcoholismo			
Sí	17	0.46	46%
No	20	0.54	54%

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico, los estadios predominantes fueron: el estadio II con un 38 % y el estadio IV con un 34 %, lo que indica que fueron diagnosticados en estadios muy

avanzados. Aquellos pacientes que tenían antecedentes de VPH en cavidad oral fueron todos diagnosticados con cáncer de laringe en etapas avanzadas, en estadios clínicos III y IV (véanse Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Estadio clínico al momento de diagnóstico

Estadio clínico	Frecuencia absoluta n:37	Frecuencia relativa	Porcentaje
I	3	0.08	8%
II	7	0.19	19%
III	14	0.38	38%
IV	13	0.35	35%

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Estadio clínico al momento de diagnóstico de los pacientes con carcinoma de laringe y VPH positivo

Estadio clínico	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Porcentaje
I	0	0	0%
II	0	0	0%
III	3	0.6	60%
IV	2	0.4	40%

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En este estudio, al igual que en la literatura internacional, se pudo observar una posible asociación entre el VPH y el carcinoma de laringe, pues fue detectada una prevalencia global del 14 %, similar a la encontrada en Estados Unidos por Hernández et al., donde la prevalencia fue de un 21 %⁷.

El tipo 16 del VPH fue el único identificado y descrito entre los expedientes clínicos de este estudio. Aunque este solo fuera identificado en uno de los pacientes, esto le otorga una incidencia de un 20 % entre los tipos de VPH identificados en aquellos pacientes VPH positivo con carcinoma laríngeo. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en el estudio realizado por Li et al., donde la prevalencia del tipo 16 fue de un 19.8 %⁸.

Comparado con las mujeres (20 %), los hombres (80 %) fueron más propensos a tener cáncer de laringe y, al mismo tiempo, presentar VPH positivo en cavidad oral. Esto difiere con los resultados encontrados por Hernández et al., donde las mujeres fueron más propensas a tener VPH positivo en cavidad oral. Pero, coincide con lo encontrado en el 2016 por Villagómez-Ortiz et al., donde el 71 % corresponde al sexo masculino.^{7,9}

El grupo etario más afectado fue el de mayores de 65 años, con 51 % de la muestra. En cuanto a esco-

laridad, fue notable que las personas más afectadas por el cáncer de laringe fueron aquellas que únicamente habían completado una educación primaria (70 %). Esto sugiere que las personas envejecientes y de educación limitada son los más propensos a desarrollar carcinoma laríngeo.

El análisis de la localización del tumor laríngeo muestra que la porción anatómica más afectada fue la glotis con 73 % de los casos, seguido de la supraglotis con 22 %. En aquellos pacientes con VPH positivo en cavidad oral, las lesiones se presentaban en la glotis en un 60 % de los casos. Li et al. sugieren que el microambiente de la glotis puede que favorezca a la infección por VPH, porque la unión escamocolumnar en el ventrículo muestra similitudes histológicas a la de la zona de transformación en el cérvix⁸.

En un 95 %, los tumores laríngeos eran carcinomas epidermoides, siendo este el tipo más común. Este porcentaje coincide con lo descrito en la literatura internacional, igual al descrito por Schwartz en 1999 y similar al encontrado por Hernández en el 2014^{7,10}. En dos tumores laríngeos se encontraron dos casos de histología inhabitual, carcinoma adenoescamoso y un adenocarcinoma, correspondiendo al 5 % de los tipos histológicos de la muestra. Landaida y Torrente encontraron en su estudio que la prevalencia de la histopatología inhabitual correspondía al 5.9 % y la edad promedio de los pacientes fue de 52 años,

similar a la encontrada por este estudio, donde fue de 55.5 años¹¹.

En la mayoría de nuestros pacientes (70 %) se detectó en estadios clínicos avanzados (etapa III y IV); esto se refleja en las condiciones de la población, la cual se caracteriza por un nivel socioeconómico bajo, muchas veces con acceso deficiente a centros hospitalarios con las especialidades necesarias para su diagnóstico temprano.

Nuestro abordaje a la exposición al VPH estuvo limitado en la detección del virus en el tejido neoplásico. Se demostró que en el 86 % de los pacientes no se realizó una identificación molecular del virus, lo cual limita nuestra capacidad para determinar cuál factor de riesgo fue el más significativo en el desarrollo de cada lesión tumoral. Entre los posibles motivos por los cuales no se determinó la presencia del virus, puede deberse al alto costo de dichos métodos de detección. Otra posible razón, como lo explica Villagomez-Ortiz es que, a medida que la lesión avanza y se producen cambios en su morfología celular, es más difícil su detección⁹.

Otra limitación para este estudio fue la falta de información sobre el uso de tabaco y alcohol, y de historia sexual en los expedientes de los pacientes. El tabaquismo y el alcoholismo son de los factores de riesgo más importantes en los cánceres de cabeza y cuello¹². Los cánceres negativos para el VPH están más asociados al uso de tabaco y alcohol, mientras que los cánceres positivos al VPH están asociados a exposición sexual^{13, 14}. Por esta razón, es de suma importancia que los factores mencionados anteriormente sean descritos y plasmados por el especialista en los expedientes clínicos.

En el 2009, The International Agency for Research on Cancer evaluó el potencial oncogénico del VPH 16 en cavidad oral, orofaringe y amígdalas; pero hay conocimiento limitado en cuanto a sus efectos cardiogénicos en la laringe¹⁵. Es por eso necesario realizar estudios

con una población mayor para obtener resultados con mayor significancia estadística.

En resumen, los resultados de este estudio proporcionan evidencia de que un conjunto de carcinomas laríngeos pudo haberse desarrollado a partir de una infección por VPH. Además, los datos sugieren que el VPH puede ser una causa importante en el desarrollo del cáncer en hombres. No obstante, estas conclusiones deben ser consideradas como preliminares, ya que estos resultados no prueban que el VPH juega un papel causal en la carcinogénesis laríngea.

Como destacan Hernández et al, estos resultados se confirmarían mediante estudios longitudinales, siguiendo a pacientes con lesiones precursoras que estén desarrollándose a cáncer, similar a aquellos estudios realizados para determinar la relación del cáncer cervical y el VPH⁷.

Adicional a estos estudios, se necesitarían otras investigaciones que examinaran uso de tabaco, alcohol, historia sexual, también marcadores moleculares como el p16, HPV DNA, entre otros, para apoyar el rol del VPH en la génesis del cáncer de laringe.

Agradecimientos

La autora agradece a la Dra. Angiolina Camilo por su asistencia metodológica en la realización de este estudio.

Referencias

1. Lingbin D, Huizhang L, Chen Z, Rangshou Z, Siwei Z, Wanging C. Incidence and mortality of laryngeal cancer in China, 2011. *Chin F Cancer Res.* 2015;27(1):52-8
2. Mata J, Agudo E, Canela C, García Colina J, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso Nacional Sobre Cáncer de Laringe Diagnóstico y Tratamiento. *Revista Venezolana de Oncología,* 2012;24(1):64-95

3. Gomaa MA, El Gindy KE, Nabi UG, Mohammed HM, Twab NA, Mahmoud R, et al. Human papillomavirus subtype 16 and the pathologic characteristics of laryngeal cancer. *OTO Open*. 2017;1(2).
4. Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
5. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine*. 2008;269(Suppl 10):K17-28.
6. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):467-75. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
7. Hernández B, Goodman M, Lynch C, Cozen W, Unger E, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. *PLoS ONE*. 2014;9(12). doi: 10.1371/journal.pone.0115931
8. Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, et al. Human Papillomavirus Infection and Laryngeal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;207(3):479-88. doi: 10.1093/infdis/jis698
9. Villagómez-Ortiz VJ, Paz-Delgadillo DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LÁ, Fuente AS, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinoceular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirugía Y Cirujanos*. 2016;84(5):363-8. doi: 10.1016/j.circir.2016.01.006
10. Schwartz M. "Pathology of laryngeal tumors". Thawley S, Panje W, Batsakis J, Lindberg R. *Comprehensive management of the head and neck tumors*. Philadelphia; W. B. Saunders Company; 1999; pp. 950-978.
11. Landaída C A, Torrente A M. Cáncer laríngeo de histología inhabitual. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2010;70(2).
12. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7
13. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(23):1801-10
14. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(6):407-20.
15. Núñez C, Augustinus J, Boza A, Maradiaga, E. Cáncer de laringe y Virus del papiloma humano en adultos del Hospital Escuela Universitario, Honduras. *Portal de la Ciencia*. 2016;1:40. doi: 10.5377/pc.v1i10.4265